

лучения составляла 2 Гр ежедневно и доводилась сегментарно до СОД 20 Гр. На втором этапе объем облучения сокращался до локорегионарного. СОД на простату и регионарные лимфатические узлы доводилась при этом до 44-46 Гр с учетом сегментарного этапа. В случае метастатического поражения крестцового отдела позвоночника, крестцово-подвздошных сочленений, лонных и седалищных костей, а также стадии N₁, СОД локорегионарно увеличивалась до 50 Гр. Локальное облучение предстательной железы осуществлялось на третьем этапе средним фракционированием в РОД 3 Гр ежедневно в подвижном режиме до СОД изотактивной 66-72 Гр обычного фракционирования.

В случае болевого синдрома или угрозы патологических переломов в зоне костных метастазов вне таза, их облучение проводилось одновременно с локорегионарным или локальным облучением укрупненными фракциями в РОД 3-6 Гр ежедневно до СОД изотактивной 30-60 Гр в зависимости от локализации метастазов.

Результаты и обсуждение.

Эффективность методики СО таза у больных генерализованным РПЖ в сочетании с локорегионарным и локальным облучением оценивалась путем изучения непосредственных и отдаленных результатов лечения.

Непосредственный эффект оценивался сравнением потребности в анальгетических препаратах, данных ультразвукового исследования (УЗИ), уровня простатического специфического антигена (ПСА) и щелочной фосфатазы в крови до начала лечения и после его окончания. Для оценки отдаленных результатов лечения рассчитывалась прямая фактическая выживаемость больных и средняя продолжительность жизни (СПЖ) умерших больных.

Непосредственные результаты исследования показали, что проведение паллиативной ДРТ с сегментарным облучением таза с последовательным сокращением объемов облучения до локорегионарного и локального облучения простаты у больных РПЖ с преимущественным поражением костей таза значительно улучшает качество жизни пациентов и предотвращает развитие патологических переломов. Доведение СОД на предстательную железу до «радикальной» терапевтической дозы способствует стабилизации опухолевого процесса в простате и отсутствию в дальнейшем тягостных для больного местных проявлений заболевания. Теоретически лучевое воздействие в «радикальной» дозе на первичную опухоль и регионарные зоны метастазирования можно оправдать улучшением иммунологической ситуации с уменьшением относительных объемов (массы) опухоли в первичном очаге и метастазах и снижением возможности дальнейшей диссеминации процесса. Это подтверждается появлением единичных публикаций, в которых подчеркивается,

что увеличение СОД на простату ведет к снижению показателей отдаленного метастазирования и общей смертности у больных РПЖ.

Непосредственный положительный эффект был достигнут у 93,5% больных. Он проявлялся выраженным уменьшением или исчезновением болей в костях, что привело к значительному снижению потребности в анальгетиках у подавляющего большинства пациентов, в том числе к полной отмене анальгетических препаратов у 71% больных. Существенное уменьшение объема простаты в среднем на $33,6 \pm 2,32\%$ по результатам ультразвукового исследования отмечено у 74,8% больных, стабилизация (объем существенно не изменился) – у 13,1% и увеличение объема железы зарегистрировано в 12,1% наблюдений.

Уровень ПСА нормализовался (полный ответ) в 55 (51,4%) случаях. ПСА значительно снизился (более чем на 50% – частичный ответ) в 41 (38,3%) случае, снизился менее чем на 50% (частичный ответ) – у 5 больных (4,7%) и повысился по сравнению с исходным (прогрессирование) – в 6 (5,6%) случаях. Таким образом, показатель ответа (биохимическая ремиссия) составил 94,4%. При этом полная ремиссия наблюдалась в 51,4% случаев.

Отдаленные результаты показали, что 60% больных РПЖ с костными метастазами (M1b) пережили 3-летний срок, а 27,5% – 5-летний, в то время как в контрольной группе ГТ в самостоятельном плане – 11,3% и 3,8% соответственно ($p < 0,001$).

СПЖ умерших больных в группе пациентов с сегментарным облучением таза с последующим локорегионарным и локальным облучением простаты составила $36,2 \pm 1,75$ месяца ($p < 0,001$). СПЖ в контрольной группе (ГТ в самостоятельном плане) оказалась равной $16,5 \pm 1,70$ месяцев ($p < 0,001$).

Заключение. ДРТ может эффективно использоваться при генерализованном в кости РПЖ. Наиболее рациональным, на наш взгляд, у больных РПЖ с множественной диссеминацией опухолевого процесса по костям с преимущественным поражением костей таза, в особенности с наличием болевого синдрома, является использование сегментарного облучения таза с последующим доведением изотактивной дозы на первичный очаг (простату) до терапевтического уровня. Предложенная методика существенно увеличивает продолжительность жизни и улучшает ее качество у этой категории больных.

ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ ЛОКАЛИЗОВАННОГО И МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ПРОСТАТЫ: СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ДИСТАНЦИОННОЙ РАДИОТЕРАПИИ

В.В. Метелев

РНЦРХТ, г. Санкт-Петербург

Одним из ведущих методов специального лечения в онкологии в настоящее время является дистанционная лучевая терапия (ДЛТ), которая широко используется у больных раком предстательной железы (РПЖ). ДЛТ конкурирует с радикальной простатэктомией и брахитерапией и считается методом выбора при локализованном РПЖ ($T_{1-2}N_0M_0$). При местно - распространенном ($T_{3-4}N_{0-1}M_0$) раке она является ведущим методом терапии, обеспечивающим лучшие отдаленные результаты лечения по сравнению с гормонотерапией (ГТ), которая, к сожалению, носит паллиативный характер в связи с неизбежностью развития гормонорефрактерности в процессе лечения.

В последнее время доказано, что основным фактором, влияющим на эффективность радикальной ДЛТ больных РПЖ, является подведение на область простаты как можно более высокой очаговой дозы. По основным международным рекомендациям: Европейской ассоциации урологов (EAU), Американской урологической ассоциации (AUA) и Европейского общества медицинской онкологии (ESMO) суммарная очаговая доза (СОД), подводимая на предстательную железу не должна быть менее 72-74 Гр. Такая высокая СОД, как правило, не может быть подведена при использовании традиционной конвенциональной ДЛТ. Это связано с угрозой получения серьезных осложнений со стороны окружающих простату здоровых «критических» органов и тканей. Недостаточно высокий уровень толерантности прямой кишки и мочевого пузыря не позволяет подвести высокие очаговые дозы (более 70 Гр) без существенного снижения качества жизни больных, связанного с постлучевыми циститами и проктитами. В последние десятилетия произошло значительное техническое усовершенствование физической аппаратуры для ДЛТ. Благодаря разработке объемного трехмерного дозиметрического планирования, фиксирующих приспособлений для позиционирования больного и конформного высокоэнергетического облучения, позволяющего регулировать поле облучения по форме и размерам в процессе перемещения пучка излучения, появилась возможность подведения значительно больших СОД, чем при конвенциональной ДЛТ.

Эффективность современной дистанционной радиотерапии можно повысить, используя:

- передовые инновационные методики ДЛТ:
 - трехмерное конформное облучение;
 - модулированную по интенсивности ДЛТ (IMRT – intensive modulated radiation therapy);
 - визуализационную ДЛТ – управляемую изображением под визуальным контролем (IGRT – image guided radiation therapy);
 - томотерапию;

- ротационную объемно-модулированную ДЛТ (VMAT – volumetric modulated arc therapy);
- динамически адаптивную ДЛТ (DART – dynamic adaptive radiation therapy);
- адронную радиотерапию:
 - радиомодификацию (радиационные сенсибилизаторы);
 - нетрадиционные режимы фракционирования дозы (гипофракционирование, динамическое фракционирование);
 - комбинированное лечение с применением неоадьювантной, конкомитантной, адьювантной, индукционной и интермиттирующей ГТ, адьювантной химиотерапии, иммунотерапии, ингибиторов опухолевого ангиогенеза и другой современной таргетной терапии.

Дополнительным резервом, позволяющим провести весь курс ДЛТ без вынужденного прерыва по лучевым реакциям и повысить уровень СОД, является применение рациональной схемы медикаментозной общей и местной профилактики лучевых реакций и повреждений здоровых тканей, которая должна осуществляться с самого начала курса радиотерапии и в течение последующих нескольких лет после окончания лучевого лечения.

Использование в России трехмерного конформного облучения, IMRT, IGRT, VMAT, DART, адронной радиотерапии, в связи с недостаточно современным техническим оснащением ДЛТ, доступно только в крупных радиологических и онкологических центрах и некоторых крупных онкологических диспансерах. Однако, в последнее время, в связи с приоритетными национальными медицинскими программами правительства Российской Федерации, наметилась отчетливая тенденция переоснащения медицинских учреждений передовой современной медицинской техникой для предлучевой подготовки, трехмерного дозиметрического планирования и проведения юстированной ДЛТ.

Из наиболее перспективных радиомодифицирующих методик, способствующих расширению радиотерапевтического интервала без повышения СОД, следует выделить локальную трансректальную электромагнитную микроволновую СВЧ-гипертермию. Термотерапия сама по себе вызывает гибель части опухолевых клеток, а в сочетании с ДЛТ резко усиливает их лучевое поражение. Радиомодифицирующее действие локальной гипертермии связано с нарушением репарации лучевых повреждений ДНК клетки. С радиобиологических позиций, наиболее целесообразно ее использование на этапе локального лучевого воздействия на простату с укрупнением разовой очаговой дозы (РОД), то есть в режиме гипофракционирования или динамического фракционирования. Известно, что для поздно реагирующих опухолей, к которым и относится РПЖ, биологический эффект на единицу дозы

возрастает более резко, чем для быстро растущих новообразований и быстро обновляющихся нормальных тканей. Учитывая (согласно линейно-квадратичной модели) небольшое значение коэффициента α/β (~ 1-2 Гр), повышение РОД более 2 Гр за фракцию при аденокарциноме предстательной железы является оправданным и увеличивает частоту и выраженность опухолевой регрессии. Экспериментальные исследования показали, что у медленно растущих опухолей, к которым относится и РПЖ, повышение дозы за фракцию дает большее ингибирование опухолевого роста, чем у быстро растущих новообразований.

Другим направлением улучшения результатов ДЛТ локализованного и местнораспространенного РПЖ является комбинация с ГТ. Сочетание гормонального и лучевого лечения усиливает эффект на первичный очаг и имеющиеся микро- и явные метастазы. Особенно целесообразным представляется применение гормонального лечения в виде конкомитантной и адъювантной терапии у пациентов с неблагоприятными прогностическими факторами (промежуточная и высокая категории риска) и как неоадъювантной циторедуктивной терапии у больных с местнораспространенным опухолевым процессом для улучшения вероятности полной регрессии опухоли. Так, согласно последним клиническим рекомендациям Европейского общества медицинской онкологии (ESMO), больные местнораспространенным РПЖ, получающие ДЛТ, должны получать антиандрогенную терапию агонистами рилизинг-гормона лютеинизирующего гормона до, в процессе и после лучевой терапии, по крайней мере, в течение 6 месяцев. Оптимальная продолжительность ГТ не определена.

КРУПНОПОЛЬНАЯ ПАЛЛИАТИВНАЯ ДИСТАНЦИОННАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОГО В ОТДАЛЕННЫЕ ЛИМФАТИЧЕСКИЕ УЗЛЫ РАКА ПРОСТАТЫ

В.В. Метелев

РНЦРХТ, г. Санкт-Петербург

В настоящее время во многих странах мира неизменно наблюдается тенденция к росту заболеваемости раком предстательной железы (РПЖ). В России, за период 2000-2005 гг., стандартизованные показатели заболеваемости – 53,7% и смертности – 29,5%, вывели РПЖ на первое место среди других злокачественных опухолей по величине прироста обоих показателей. При этом в 2010 году, в отличие от стран с развитым скринингом рака простаты, более чем у 50% больных была выявлена III или IV стадия заболевания.

Метастатическое поражение лимфатического аппарата выявляется примерно у трети больных РПЖ. Преимущественно в метастатический про-

цесс вовлекаются внутритазовые и внутрибрюшные (периаортальные) лимфоузлы. Со временем, их поражение неизбежно приводит к явлениям лимфостаза, развитию выраженных отеков нижней части живота, наружных половых органов и нижних конечностей, иногда с болевым синдромом. Зачастую, кроме этого, лимфогенные метастазы сочетаются с костными, которые проявляются болевым синдромом, в первую очередь, учитывая особенности костного метастазирования, в зонах таза и пояснично-крестцового отделов позвоночника. Согласно рекомендациям ESMO, стандартом терапии этой категории больных является андрогенная супрессия. Однако у большинства пациентов со временем опухоль теряет зависимость от андрогенов, что ведет к прогрессированию заболевания в среднем через 18-24 месяца лечения. При этом медиана выживаемости больных раком простаты, резистентных к гормонотерапии (ГТ), составляет 1,5 года. Дистанционная лучевая терапия (ДЛТ), как известно, воздействует эффективно на все клоны опухолевых клеток изначально неоднородного морфологического состава РПЖ, как на андрогензависимые и андрогенчувствительные так и на андрогенрезистентные.

Цель исследования: изучение значения паллиативной ДЛТ в улучшении качества жизни и повышении эффективности лечения больных РПЖ с множественными метастазами в регионарные и отдаленные лимфатические узлы, из которых наиболее часто диссеминация выявляется в общих подвздошных и периаортальных лимфоузлах.

Материал и методы.

В ФГУ РНЦРХТ проведена паллиативная ДЛТ в режиме динамического фракционирования у 23 больных морфологически верифицированным РПЖ с множественными метастазами в регионарные и отдаленные лимфатические узлы (T₂-N₁M₁) в возрасте от 53 до 74 лет. Средний возраст больных составил 64,3±1,28 года. Облучение осуществлялось в комбинации с ГТ. Контрольную группу ГТ составили 76 пациентов.

Дистанционное облучение проводилось на линейных ускорителях электронов в режиме тормозного излучения с граничной энергией от 6 до 15 МэВ. Вначале осуществлялась радиотерапия в режиме обычного фракционирования до суммарной очаговой дозы (СОД) 46-50 Гр с двух противолежащих крупных нижних фигурных поля (НФП) сложной конфигурации. В объем облучения включались вместе с предстательной железой, регионарным лимфатическим аппаратом и пораженными общими подвздошными и периаортальными лимфоузлами, входящие в эти зоны облучения костные метастазы (у 10 из 23 больных). Облучение простаты проводилось на втором этапе в разовой очаговой дозе (РОД) 3 Гр